



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 69/017, 67/14, 67/08, A61K 7/48, 31/215	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/03816 (43) Date de publication internationale: 28 janvier 1999 (28.01.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01548 (22) Date de dépôt international: 15 juillet 1998 (15.07.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/08964 15 juillet 1997 (15.07.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CAUDALIE [FR/FR]; 9, villa Aublet, F-75017 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): VERCAUTEREN, Joseph [FR/FR]; 37, avenue Marc Desbats, F-33600 Pessac (FR). CASTAGNINO, Chantal [FR/FR]; Résidence Club, Bâtiment E3 Appartement 33, 13, rue Pablo Picasso, F-33700 Merignac (FR). DELAUNAY, Jean-Claude [FR/FR]; 16, rue des Orchidées, F-33700 Merignac (FR). (74) Mandataires: PEAUCELLE, Chantal etc.; Cabinet Armengaud Aîné, 3, avenue Bugeaud, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: BR, CA, CN, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
(54) Title: COMPOSITIONS BASED ON RESVERATROL (54) Titre: COMPOSITIONS A BASE DE DERIVES DE RESVERATROL (57) Abstract <p>The invention concerns compositions which are essentially resveratrol esters, in the form of monomers and/or oligomers. They are useful as active principle in therapy, cosmetics or dietetics.</p> (57) Abrégé <p>Les compositions de l'invention sont essentiellement des esters de resvératrol, monomères et/ou oligomères. Applications en tant que principes actifs dans le domaine thérapeutique, cosmétique ou en diététique.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPOSITIONS A BASE DE DERIVES DE RESVERATROL

L'invention concerne des compositions à base de
5 dérivés de resvératrol présentant notamment une grande
stabilité à l'air et à la lumière.

Le resvératrol (3, 5, 4'-trihydroxystilbène)
existe sous la forme cis ou trans et se présente sous
forme monomère, ou comme oligomère renfermant
10 généralement 2 à 4 motifs monomères.

Dans la suite de la description et dans les
revendications, on utilisera le terme "ORs" pour désigner
aussi bien le monomère que les oligomères.

L'étude des propriétés du resvératrol a permis
15 de mettre en évidence des activités biologiques
d'intérêt. Des effets cardiovasculaire et anti-
cancérigène ont ainsi été rapportés.

L'utilisation pratique des ORs est rendue
difficile par l'accès malaisé, sélectivement, à de tels
20 extraits, à partir des sources végétales qui les
contiennent. Elle l'est également en raison de leur
instabilité, due aux groupes phénoliques qu'ils
renferment, et à leur caractère hydrosoluble, qui pose
des problèmes de miscibilité avec de nombreux excipients
25 utilisés généralement en thérapeutique, cosmétique et
dans le domaine alimentaire, qui présentent au contraire
des propriétés liposolubles.

Pour résoudre ces problèmes, les inventeurs ont
mis au point des méthodes extractives conduisant à des

extraits enrichis en ORs, et ont utilisé des groupements protecteurs des fonctions phénoliques, qui permettent à la fois de conférer une stabilité satisfaisante au resvératrol monomère et oligomère et de
5 les rendre liposolubles, ces groupements présentant l'avantage d'être éliminables in vivo.

L'invention a donc pour but de fournir des compositions à base de dérivés de monomères et/ou d'oligomères de resvératrol dont les groupements
10 protecteurs peuvent être aisément éliminés pour libérer le principe actif quand souhaité.

Elle vise également à fournir un procédé d'obtention de ces compositions ainsi que des monomères et/ou oligomères de départ.

15 L'invention vise en outre les applications de ces compositions dans divers domaines, notamment en thérapeutique, en cosmétique et dans l'agro-alimentaire.

Les compositions de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles sont essentiellement à base
20 d'esters de resvératrol monomères et/ou oligomères, les monomères comportant au moins un groupe ester de formule -O-CO-A, et les oligomères étant formés de motifs monomères réunis par des liaisons carbone-carbone, ou éther, et/ou de monomères réticulés par des groupes

25 -O-CO-R-CO-O-

- A représentant un radical alkyle d'au moins deux atomes de carbone, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryle, excepté le radical phényle

dans le cas d'une composition de resvératrol monomère,³
aralkyle ou aralkylène, et

- R représentant un radical alkylène de 0 à 10
atomes de carbone, saturé ou insaturé, et/ou 1 radical
5 arylène ayant 1 à 3 cycles et/ou un radical
hétérocyclique, et les diastéréoisomères de ces motifs.

Ces compositions peuvent être conservées sur
une longue période sans altération, notamment pendant au
moins 2 ans dans des conditions normales de conservation
10 (température de 10 à 22°C, en conditionnement protégeant
de la lumière, hygrométrie 40-50 %).

Dans un mode de réalisation de l'invention, les
compositions sont à base de monomères et/ou d'oligomères
de resvératrol comportant au moins un groupe -O-CO-A.

15 Dans un groupe préféré, A représente un radical
d'acide gras saturé ou insaturé.

Dans le cas d'une insaturation, les doubles
liaisons sont avantageusement cis, ce qui correspond au
cas le plus fréquent chez les produits naturels. Avec des
20 produits obtenus plus particulièrement par synthèse ou
hémisynthèse, les liaisons sont trans.

Parmi les acides gras convenant pour la
mise en oeuvre de l'invention, on citera les acides
butyrique C4:0 ; valérique, C5:0 hexanoïque,
25 C6:0:sorbique, C6:2(n-2) ; laurique C12:0 ; palmitique
C16:0 ; stéarique, C18:0; oléique, C18:1(n-9) ;
linoléique, C18:2(n-6) ; linolénique, C18:3(n-6) ;
 α linolénique, C18:3(n-3) ; arachidonique, C20:4(n-3) ;

éicosapentaénoïque C20:5(n- 3); et docosahexaénoïque. C22:6(n-3).

Les acides gras en C16 et plus sont particulièrement appropriés en vue d'applications en cosmétique. Ces acides gras sont extraits, par exemple, de microalgues.

Dans un autre groupe préféré, A représente un groupe aryle, excepté, comme précisé plus haut, le radical phényle dans le cas d'une composition de resvératrol monomère.

Dans encore un autre groupe, A représente un groupe aralkyle ou aralkylène, le groupe alkyle ou alkylène étant plus particulièrement en C1 à C8, notamment en C1 à C4. On citera, notamment le groupe benzyle ou styryle.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, les compositions sont à base de monomères et/ou d'oligomères de resvératrol réticulés par l'intermédiaire de ponts -O-CO-R-CO-O-.

Dans cette structure, R représente un radical alkylène de 0 à 10 atomes de carbone, saturé ou insaturé, et/ou un radical arylène comportant 1 à 3 cycles et/ou un radical hétérocyclique.

Des esters réticulés avantageux comprennent, comme substituant R, un radical d'un diacide choisi parmi acide malique, malonique, glutarique, phtalique, d'un chlorure de diacides, comme le dichlorure de téréphtaloyle, le dichlorure de succinyle, le dichlorure de sébacoyl, et le dichlorure d'adipoyl, d'un

anhydride, ou encore d'un ⁵ isocyanate comme le diisocyanate de toluène ou d'hexaméthylène.

D'une manière avantageuse, ces compositions réticulées forment des microcapsules ou des masses spongieuses.

L'invention vise également un procédé d'obtention des esters définis ci-dessus.

Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comprend la réaction de monomères et/ou d'oligomères de resvératrol avec, comme agents d'acylation, des composés de formule A-CO-O-Al, ou Al-O-CO-R-CO-O-Al, où

- A représente un radical alkyle d'au moins deux atomes de carbone, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryle, aralkyle ou aralkylène,

- R représente un radical alkylène de 0 à 10 atomes de carbone, saturé ou insaturé, et/ou 1 radical arylène ayant 1 à 3 cycles et/ou un radical hétérocyclique, et

- Al représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alcoyle en C1 à C8, ou aryle, un groupe -CO-A, ou isocyanate.

Les réactions d'estérification avec des acides sont réalisées généralement à température ambiante, en présence d'un agent d'activation. On citera par exemple le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou le ter-butylchloroformiate.

Les estérifications avec les dérivés d'acide sont effectuées avantageusement selon la réaction de Schotten Baumann, en milieu aqueux alcalin.

Ces réactions conduisent à l'obtention des compositions estérifiées sous forme spongieuse, que l'on isole du mélange réactionnel et que l'on purifie en vue des applications ultérieures envisagées.

5 Lorsqu'on utilise des diacides ou leurs dérivés, on forme une émulsion de type (E/H) par dispersion, sous agitation, d'une solution aqueuse alcaline des monomères et/ou oligomères de resvératrol dans un solvant organique non miscible à l'eau, puis on
10 ajoute l'agent de réticulation, Al-O-CO-R-CO-O-Al en solution dans ledit solvant organique non miscible, ou, en variante, on forme une émulsion du type (H/E) par dispersion, sous agitation, d'une solution organique contenant ledit agent de réticulation dans une solution
15 aqueuse de monomères et/ou oligomères de resvératrol, additionnée d'un agent alcalin en solution aqueuse pour ajuster le pH de la phase dispersante à 9-11,5 environ.

 On utilise les agents émulsionnants à raison de 2 à 15 % en poids environ, par rapport au poids de la
20 dispersion, notamment de 3 à 8 % environ.

 Des agents appropriés correspondent à ceux habituellement utilisés, tels que ceux commercialisés sous la marque Span® (alcools hexyliques estérifiés) ou Tween® (esters d'acides gras et de sorbitol avec de
25 l'oxyde d'éthylène).

 Selon les quantités relatives des phases aqueuses et organiques et de l'émulsionnant, on forme une émulsion du type H/E ou E/H.

7
On réalise l'agitation de manière à homogénéiser rapidement les solutions aqueuses et organiques, par exemple en utilisant un barreau magnétique à 500-1000 tours/min. ou une hélice à 800-2000
5 tours/min. La durée de cette étape est généralement de l'ordre de 30 minutes.

La réticulation se produit à l'interface des gouttelettes de l'émulsion.

On récupère les esters réticulés formés, par
10 exemple par centrifugation. Les produits lavés et séchés se présentent sous forme de poudre fluide.

Les esters formés peuvent être également récupérés par dilution du mélange réactionnel à l'aide d'un ou plusieurs solvants, décantation et/ou
15 centrifugation, et lavage.

L'observation au microscope montre que les gouttelettes se présentent sous forme de particules sensiblement sphériques, de taille homogène.

Leur diamètre peut varier de 25 à 300 μ environ
20 selon les conditions mises en oeuvre pour leur obtention.

Dans le cas de microcapsules renfermant des principes actifs, on ajoute ces derniers de préférence dans la phase aqueuse ou organique dans laquelle ils sont solubles.

25 Les monomères et/ou oligomères de resvératrol, ORs en abrégé, mis en oeuvre dans l'étape d'estérification peuvent être obtenus à partir de diverses sources végétales. On citera les Vitacées, Umbellifères, Myrtacées, Diptérocarpacées, Cypéracées,

Gnétacées, Légumineuses, Graminées, Séricées,
Haemodoracées, Musacées, Polygonacées, Pinacées,
Cupressacées, Césalpiniacées, Poacées, et Solanacées.

De manière avantageuse, on utilise des
5 monomères et/ou oligomères de resvératrol tels qu'obtenus
par extraction, à l'aide d'eau et/ou d'un solvant
organique, à partir de rafles de vigne.

Le procédé d'obtention des monomères et/ou des
oligomères de resvératrol, qui est également visé par
10 l'invention, comprend les étapes

- d'extraction par addition, à des rafles de
vigne, d'eau et/ou de solvant(s) organiques(s), en
soumettant le tout à un traitement tel que
macération/lixiviation, ultrasons ou micro-ondes,

- 15 - de délipidation avant ou après l'étape
d'extraction à l'aide d'un solvant de type éther de
pétrole, hexane ou chloroforme,

- extraction supplémentaire de l'extrait
récupéré par un solvant organique du type acétate
20 d'éthyle ou éther éthylique,

- de concentration de l'extrait brut obtenu,
et, si souhaité, de sa lyophilisation.

Le pourcentage de resvératrol et d'oligomères
dans l'extrait brut dépend étroitement du cépage utilisé
25 et, pour un cépage donné de la méthode d'extraction et
des solvants mis en oeuvre.

Selon une disposition particulièrement
intéressante, compte tenu de l'enrichissement en ORs
qu'elle permet d'atteindre, on soumet l'extrait brut à

une étape de purification par chromatographie. Une technique spécialement satisfaisante correspond à la chromatographie de partage centrifuge (CPC). Cette technique est notamment décrite par A.P. FOUCAULT, Ed.,
5 Centrifugal Partition Chromatography, Chromatographic Science Series, Marcel Dekker Inc., 1995, 68, ou W.D. CONWAY, Ed., Countercurrent Chromatography apparatus theory and applications, VCH Publishers Inc., 1990.

10 La CPC est basée sur le partage des solutés entre deux phases liquides non miscibles préparées par mélange de deux ou plusieurs solvants ou solutions. L'une des deux phases est maintenue stationnaire par une force centrifuge.

15 Les solvants, leurs proportions et le débit choisis dépendent étroitement à la fois de la stabilité de la phase stationnaire au sein de la colonne de CPC et de la pression réelle.

Des résultats performants ont été obtenus avec le mélange hexane/acétate d'éthyle/éthanol/eau avec par
20 exemple des proportions respectives de 6/48/11/42 ou 4/5/3/3.

Il est également possible cependant de ne pas utiliser d'hexane ou de remplacer au moins l'un desdits solvants par un solvant équivalent à condition d'en
25 modifier les proportions.

Ansi, l'hexane peut être remplacé par des carbures saturés, voire insaturés, apolaires et non miscibles à l'eau, comme par exemple l'heptane, le

cyclohexane, ou encore des solvants chlorés comme le chloroforme.

De même, on pourra utiliser à la place de l'acétate d'éthyle, des solvants carbonylés ou carboxylés, tels que l'acétone, la méthyléthylcétone, la
5 méthylisobutylcétone, la méthylterbutylcétone.

D'autres alcools que l'éthanol pourront également être mis en oeuvre dans le mélange défini ci-dessus, comme par exemple, le méthanol, le n-propanol, le
10 propan-2-ol, le n-butanol, le butan-2-ol.

L'eau peut être remplacée, au moins en partie, voire en totalité, par l'acétonitrile.

L'homme du métier choisira ainsi le ou les solvants les plus appropriés selon la nature de l'extrait purifié soumis à la CPC.
15

Grâce à l'invention, on dispose ainsi d'extraits bruts et de fractions enrichies comportant, comme constituants majoritaires, du resvératrol et/ou des oligomères de ce dernier, comme le montrent les chromatogrammes auxquels il est fait référence dans les
20 exemples. Ces différents extraits, à savoir bruts ou enrichis entrent également en tant que tels dans le cadre de l'invention.

La mise en oeuvre d'étapes de séparations supplémentaires de CPC permet d'isoler de ces extraits enrichis le resvératrol monomère d'une part, et le resvératrol sous forme oligomères d'autre part. Ces séparations peuvent être effectuées sur les fractions enrichies à partir d'un extrait brut ou sur l'extrait
25

11
brut lui-même en utilisant des mélanges de solvants appropriés selon les proportions convenant pour la séparation recherchée.

La dérivatisation des ORs conformément à
5 l'invention permet de disposer de produits de grand intérêt dans de nombreux domaines.

La présence des groupes esters introduits confère une stabilité à l'air et à la lumière aux structures de resvératrol. De manière avantageuse, ces
10 groupes sont éliminables uniquement lorsqu'ils sont placés dans les conditions où ces compositions doivent agir, ce qui permet d'exploiter les propriétés, notamment anti-radicalaires et anti-oxydantes du resvératrol, dans des conditions optimales.

15 L'innocuité des dérivés de l'invention les rend particulièrement intéressants pour toutes les applications impliquant une administration ou un usage par l'homme ou l'animal.

L'invention vise donc l'application des
20 compositions définies ci-dessus en thérapeutique.

Les préparations pharmaceutiques de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment en association avec un véhicule pharmaceutique inerte, au moins une composition d'esters telle que définie ci-
25 dessus, selon une proportion permettant de disposer d'une quantité efficace d'ORs.

Ces préparations peuvent également contenir d'autres principes actifs, en particulier des produits à

effet protecteur vis-à-vis des réactions d'oxydation. On citera par exemple le β carotène ou la vitamine E.

Les préparations pharmaceutiques de l'invention sont utilisables notamment dans des traitements anti-tumoraux ou vaso-protecteurs.

Comme formes d'administration, on a recours à des formes appropriées pour la voie orale, comme les pilules, tablettes, gélules, ou gouttes. Ces préparations renferment avantageusement environ 50 à 200 mg d'équivalent de composition par unité de prise, de préférence environ 100 à 150 mg.

D'autres formes galéniques sont réalisées pour une administration par voie cutanée, sous-cutanée, intradermique, intramusculaire ou intraveineuse, notamment de gels, solutions et autres.

Les compositions de l'invention sont également utilisables avec avantage pour l'élaboration de préparations cosmétiques.

Ces préparations sont caractérisées en ce qu'elles renferment également au moins une composition de l'invention en une proportion permettant de disposer d'une quantité efficace d'ORS, et comprenant en association les excipients permettant leur application.

Les propriétés liposolubles conférées à ces préparations par la présence des groupes esters permettent de les incorporer aisément aux produits utilisés classiquement en cosmétique.

Les préparations de l'invention se présentent sous forme de crème, pommade, émulsion, gel, liposomes,

lotion. Elles renferment environ de 0,2 à 5 % de produit actif.

Les compositions de l'invention sont également utilisables dans le domaine alimentaire. Les propriétés anti-radicalaires des ORs qu'elles renferment assurent
5 une meilleure conservation des aliments.

Elles sont utilisables en tant qu'additifs pour divers produits tels que boissons et produits laitiers.

On peut également les utiliser sous forme de
10 pâtes, de granulés ou de gels dans diverses confiseries.

Dans ces différentes applications, les compositions réticulées de l'invention sont en outre utilisables comme vecteurs de principes actifs. Ceux-ci sont retenus dans la masse spongieuse des compositions réticulées ou sont contenus dans les microcapsules.
15

Les microcapsules peuvent renfermer des produits actifs en thérapeutique humaine ou animale, ou utilisables dans le domaine alimentaire, notamment en diététique.

20 L'encapsulation permet de se libérer du caractère liposoluble ou hydrosoluble du produit, et de divers inconvénients, qu'il peut présenter pour les applications envisagées. Elle facilite également l'accès aux sites d'action et permet d'administrer des principes
25 actifs qui jusqu'à présent soulevaient des problèmes à cet égard et/ou de les protéger provisoirement jusqu'à leur arrivée au site d'action.

L'invention sera illustrée ci-après par des exemples de préparation d'esters d'ORs et

d'utilisation pour l'élaboration de médicaments et de préparations cosmétiques.

Dans ces exemples, il est fait référence aux figures 1 à 5 qui représentent

- 5 - les figures 1 à 4, les profils de chromatographie liquide haute performance (CLHP) d'extraits d'ORs selon l'invention,
- la figure 5 le spectre RMN ¹H du perhexanoate de resvératrol.

10 Exemple 1 : Extraction d'ORs à partir de rafles de vigne

On met en oeuvre les protocoles suivants :

- extraction par traitement aux ultrasons

15 On recueille les rafles de vigne correspondant à un cépage donné et, après les avoir lavées et séchées, on les soumet à une étape de broyage.

On ajoute à 100 g de broyat de rafles, 400 à 1000 ml, par exemple 800 ml, d'eau distillée, et/ou d'un ou plusieurs solvants organiques.

20 On utilise, par exemple : eau ; eau/acétone : 3/2 ou 1/1 ; méthanol ; éthanol ; eau/éthanol : 1/1 ; eau/acétate d'éthyle : 1/1 ; éthanol/acétone : 1/1 ; eau/éthanol/acétone : 2/1/1, 1/2/1 ou 1/1/2.

25 On soumet l'ensemble aux ultrasons, en opérant, le plus généralement pendant environ 30 min. à 3 h.

On filtre ensuite le mélange, puis on le concentre.

Une délipidation est effectuée avant ou après cette étape d'extraction. A cet effet, on extrait par un

15
solvant tel que l'éther de pétrole, l'hexane ou le
chloroforme.

Cet extrait est à son tour soumis à au moins
une autre étape d'extraction. On utilise de l'acétate
5 d'éthyle ou de l'éther éthylique à raison de 3 à 5 fois
100 ml.

Le produit obtenu est ensuite concentré, repris
par de l'eau, lyophilisé et conservé sous forme de
poudre. On dispose ainsi d'un extrait brut d'ORS.

10 On vérifie l'activité anti-radicalaire et anti-
oxydante des extraits obtenus aux fins de sélection des
conditions opératoires.

Sur la figure 1, on a représenté le
chromatogramme en CLHP d'un extrait acétate d'éthyle
15 obtenu, après traitement de 2 h aux ultrasons, de 100 g
de rafles broyées (cépage Merlot) dans 800 ml
d'eau/acétone: 3/2, et délipidation par l'éther de
pétrole. L'élution a été réalisée avec A: H₂O/TFA ;
100/0,0025 (TFA = acide trifluoroacétique) et B :
20 MeOH/TFA 100/0,0025, selon le gradient

min.	A	B
0	100	0
120	0	100

- extraction par traitement aux micro-ondes
(800 à 900 W maximum)

5 En variante, on opère comme indiqué ci-dessus, mais en remplaçant le traitement aux ultrasons par celui aux micro-ondes.

- extraction par macération-lixiviation

10 On procède à une délipidation, dans les conditions données ci-dessus, avant ou après l'étape de macération-lixiviation.

 Dans une colonne ouverte, on introduit 100 g de broyat de rafles de vigne, préparé comme indiqué ci-
15 dessus, puis environ 1 à 2 l de solvant.

 On utilise des mélanges eau distillée/solvants organiques, comme par exemple le mélange eau/acétone : 3/2. On laisse le mélange broyat/solvant durant 10 à 20 h puis on récupère l'extrait que l'on concentre jusqu'à
20 100 ml dans le cas d'un extrait contenant au moins 100 ml d'eau, ou à sec s'il s'agit d'un extrait contenant exclusivement un ou plusieurs solvants organiques, le résidu étant repris par 100 ml d'eau.

 Une délipidation est effectuée avant ou après
25 cette étape d'extraction comme décrit précédemment.

 L'extrait obtenu subit ensuite une étape d'extraction avec de l'acétate d'éthyle ou de l'éther éthylique comme indiqué précédemment pour la préparation d'extraits par ultrasons ou micro-ondes.

17

Les rendements en extraits bruts préparés sont le plus généralement supérieurs à 0,5% du poids sec des rafles de départ, et peuvent atteindre 1 à 1,5% selon les conditions d'extraction utilisées et l'origine des rafles.

Exemple 2 : Obtention de fractions enrichies en ORs par CPC

La figure 1 montre le chromatogramme CLHP d'un extrait brut, tel qu'obtenu selon l'exemple 1, contenant majoritairement du resvératrol et de la catéchine en proportions pratiquement équivalentes.

1 g de cet extrait, dissous dans 4 ml de phase stationnaire, est injecté en CPC.

On utilise un appareil SANKI modèle LLB-M fabriqué et commercialisé par la société Sanki Engineering (Kyoto, Japan).

Principales caractéristiques de cet appareil :

- Vitesse de rotation : 0-2000 tours/min
- Capacité de la colonne : 230 ml
- Pression maximale : 60×10^5 Pa.
- Matériau de rotor : poly-phénylènesulfure (PPS)
- Disque de partition : série de disques
- Cellule de partition : 2136
- Longueur des cellules : 15 mm.

Les phases stationnaire et mobile sont respectivement les phases inférieure et supérieure récupérées après agitation et décantation du mélange hexane/acétate d'éthyle/éthanol/eau : 6/48/11/42, étant

donné la mise en oeuvre de la technique en mode ascendant dans cet exemple.

La vitesse de rotation est fixée à 1100 tours/min, le débit à 2 ml/min et la pression est de
5 34 X 10⁵ Pa.

Dans ces conditions, la fraction enrichie en resvératrol et oligomères est recueillie rapidement, puisque les ORs sont élués dans les 30 premières minutes. La figure 2 représente le chromatogramme CLHP enregistré
10 à partir de cette fraction enrichie en ORs. On récupère ainsi 120 mg d'ORs, soit un enrichissement de l'ordre de 8.

Exemple 3 : Obtention de resvératrol monomère d'une part et des formes oligomères d'autre part par CPC.

15 Les 120 mg d'ORs récupérés à l'exemple 2, dissous dans 2 ml de phase stationnaire, sont séparés en mode ascendant. La phase stationnaire constitue la phase inférieure du mélange hexane/acétate d'éthyle/éthanol/eau 4/5/3/3 et la phase mobile la phase supérieure de ce même
20 mélange. La vitesse de rotation est de 1100 tours/min, le débit de 2 ml/min et la pression de 44 x 10⁵ Pa. Dans ces conditions, la fraction enrichie en resvératrol est recueillie après 150 min d'élution et celle enrichie en oligomères de resvératrol après 240 min.

25 Les enrichissements des fractions de resvératrol monomère d'une part (7 mg) et d'oligomères d'autre part (20,5 mg) sont alors respectivement de l'ordre de 17 et 6. On en déduit un nouvel enrichissement en ORs de l'ordre de 4,5.

19

L'enrichissement par rapport à l'extrait brut de départ est ainsi d'environ 36.

L'analyse CLHP montre un pourcentage de resvératrol de l'ordre de 81 % ($t_R = 55,6$ min), soit
5 5,7 mg de resvératrol pur, ainsi que les pourcentages en oligomères de resvératrol de l'ordre de 31 % ($t_R = 48,5$ min) et 53 % ($t_R = 63,8$ min), soit 17,2 mg d'oligomères purifiés.

Exemple 4 : En appliquant directement la
10 méthode décrite à l'exemple 3 (durée de 4 h) à l'extrait brut de départ utilisé à l'exemple 2, on parvient à purifier le resvératrol (8 mg) et les oligomères de resvératrol (30 mg) de la même façon.

Les résultats, issus des chromatogrammes CLHP
15 sont satisfaisants. En effet, on obtient 2 fractions, l'une très enrichie en resvératrol ($t_R = 56,1$ min) avec un pourcentage de 74,0, l'autre très enrichie en oligomères de resvératrol ($t_R = 48,9$ min et $t_R = 64,2$ min) avec un pourcentage de 65,6.

20 Exemple 5 : Variante d'obtention de fractions enrichies en ORs par CPC telles qu'obtenues dans l'exemple 1, à partir d'un extrait brut contenant majoritairement du resvératrol.

La figure 3 représente le chromatogramme CLHP
25 de l'extrait brut d'ORs avant son étude par CPC.

Les conditions de séparation sont identiques à celles décrites dans l'exemple 2.

A partir d'1 g d'extrait brut de départ, 200 mg d'ORs enrichis sont recueillis au bout de 40 min, soit un facteur d'enrichissement égal à 5.

L'analyse CLHP de la fraction enrichie correspondante montre un pourcentage en resvératrol ($t_R = 54,6$ min) de 88 %, soit 176 mg de resvératrol pur (facteur d'enrichissement de l'ordre de 6).

Exemple 6 : Le fractionnement du même extrait brut de départ (exemple 5), selon le protocole expérimental utilisé dans l'exemple 3 précédent, permet d'obtenir un meilleur enrichissement en resvératrol pur.

En effet, le chromatogramme CLHP (figure 4) montre une pureté du resvératrol ainsi obtenu de 99 % ($t_R = 54,4$ min).

Exemple 7 : Synthèse de perhexanoate de resvératrol

A 15 mg de resvératrol ($6,58 \times 10^{-5}$ mole) en solution dans 2,5 ml de pyridine est ajouté, sous agitation et goutte à goutte, 0,09 ml de chlorure d'hexanoyle (88 mg ; $6,58 \times 10^{-4}$ mole ; 10 éq.)

Le milieu réactionnel est agité à température ambiante, à l'abri de l'air (sous un léger flux d'azote) et de la lumière, pendant 12 heures.

Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris par 20 ml de chloroforme.

La phase organique est ensuite lavée avec deux fois 50 ml d'une solution 0,1 M d'HCl, deux fois 50 ml d'eau distillée, deux fois 50 ml d'une solution de Na_2CO_3 , puis deux fois 50 ml d'eau distillée.

21

Cette phase est séchée sur Na_2SO_4 anhydre, filtrée sur verre fritté n°4, concentrée à l'évaporateur rotatif et purifiée par chromatographie préparative sur couche épaisse de silice.

5 La figure 5 représente le spectre RMN ^1H .

Les analyses des spectres IR, RMN ^1H , et ^{13}C confirment l'obtention de l'ester recherché.

Exemple 8 : Synthèse du perpalmitate d'ORs

10 Un extrait lyophilisé d'ORs (30 mg ; $1,32 \times 10^{-4}$ mole) préparé selon l'exemple 1, est dissous dans 5 ml de pyridine. A cette solution est ajouté goutte à goutte 0,40 ml de chlorure de palmitoyle (0,36 g ; $1,32 \times 10^{-3}$ mole ; 10 éq.-resvératrol).

15 Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 70°C, sous un léger flux d'azote et à l'abri de la lumière, durant 3 heures.

Après concentration sous pression réduite, le résidu est traité comme dans l'exemple 7. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie.

20 Exemple 9 : Synthèse du perhexanoate d'ORs

Le protocole décrit à l'exemple 8 est appliqué en utilisant 200 mg d'extrait lyophilisé d'ORs ($8,77 \times 10^{-4}$ mole) et 1,23 ml de chlorure d'hexanoyle (1,18 g ; $8,77 \times 10^{-3}$ mole ; 10 éq.-resvératrol)

25 Une analyse par spectrométrie IR et RMN ^1H confirme l'obtention de l'ester recherché.

Exemple 10 : Synthèse du perbutyrate d'ORs

A 250 mg d'extrait lyophilisé d'ORs préparé selon l'exemple 1 ($1,10 \times 10^{-3}$ mole), dissous dans 5 ml d'eau distillée, sont additionnés sous agitation vive 25 ml de dichlorométhane.

Puis sont ajoutés 25 ml d'une solution aqueuse tamponnée d'hydrogénophosphate de sodium à 5% (pH # 10), 37 mg d'hydrogénosulfate de tétra-butylammonium ($1,10 \times 10^{-4}$ mole ; 1/10 éq.-resvératrol) et 0,57 ml de chlorure de butyryle (0,58 g ; $5,48 \times 10^{-3}$ mole ; 5 éq.-resvératrol).

Le mélange réactionnel est laissé 45 minutes sous agitation vive.

A la fin de la réaction, la phase organique est récupérée et lavée avec deux fois 15 ml d'eau distillée, puis évaporée sous pression réduite et purifiée par chromatographie préparative sur couche épaisse de silice.

Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie.

Exemple 11 : Synthèse du perlaurate d'ORs

A un extrait lyophilisé d'ORs (250 mg ; $1,10 \times 10^{-3}$ mole), préparé selon l'exemple 1, sont ajoutés 1,32 g d'acide laurique ($6,58 \times 10^{-3}$ mole ; 6 éq.-resvératrol) en solution dans 20 ml de 1,2-dichloroéthane.

Puis 1,36 g de dicyclocarbodiimide (DCC) ($6,58 \times 10^{-3}$ mole ; 6 éq.-resvératrol) sont dissous dans 5 ml de 1,2-dichloroéthane et ainsi ajoutés à la solution

23
précédemment préparée. On ajoute ensuite 97 mg de 4-pyrrolidinopyridine ($6,58 \times 10^{-4}$ mole ; 6/10 éq.-resvératrol) dissous dans 1 ml de 1,2-dichloroéthane.

Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 2 heures, à température ambiante, sous un léger flux d'azote et à l'abri de la lumière.

La phase organique est ensuite filtrée et concentrée sous pression réduite.

Le résidu est alors repris par 25 ml d'hexane.
10 La solution hexanique est filtrée, puis lavée avec deux fois 50 ml d'une solution de soude 0,1 M, puis avec deux fois 50 ml d'eau distillée. La phase organique est alors concentrée à l'évaporateur rotatif.

Le produit ainsi obtenu est analysé par spectrométrie.
15

Exemple 12 : Synthèse du persorbate d'ORS

Le protocole décrit à l'exemple 11 est appliqué en utilisant 250 mg d'extrait lyophilisé d'ORS ($1,10 \times 10^{-3}$ mole) et 0,74 g d'acide sorbique ($6,58 \times 10^{-3}$ mole ; 6 éq.-resvératrol) et du chloroforme comme solvant organique.
20

Exemple 13 : Préparation de microcapsules d'ORS réticulés par le chlorure de téréphtaloyle

25 Un extrait lyophilisé d'ORS (50 mg ; $2,19 \times 10^{-4}$ mole), préparé selon l'exemple 1, est dissous dans 5 ml d'une solution d'hydrogénophosphate de sodium à 5% (pH # 10).

Cette solution est émulsionnée dans 20 ml d'une solution chloroformique à 5% de trioléate de sorbitane (Span 85®) par agitation à 3000 t/min. durant 5 minutes.

5 L'agent réticulant, le chlorure de téréphtaloyle (89 mg ; $4,39 \times 10^{-4}$ mole ; 2 éq.-resvératrol), en solution dans 15 ml de chloroforme, est ensuite ajouté à l'émulsion.

10 L'agitation est maintenue pendant 30 minutes. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est centrifugé.

L'interface solide est récupérée, remise en suspension dans 30 ml de chloroforme et centrifugée de nouveau.

15 L'opération est renouvelée une fois avec du chloroforme et deux fois avec de l'eau distillée. Le culot de centrifugation est récupéré et remis en suspension dans 5 ml d'eau distillée. Les microcapsules ainsi préparées sont séchées par lyophilisation et
20 contrôlées par microscopie optique.

Exemple 14: Préparation de microcapsules d'ORS réticulés par le chlorure de sébacoyl

Le protocole décrit à l'exemple 13 est appliqué en utilisant 50 mg d'extrait lyophilisé d'ORS ($2,19 \times 10^{-4}$ mole) et 0,09 ml de chlorure de sébacoyl (0,10 g ;
25 $4,38 \times 10^{-4}$ mole ; 2 éq.-resvératrol).

Exemple 15: Préparation de microcapsules d'ORS réticulés par le chlorure d'adipoyl

25

Le protocole décrit à l'exemple 13 est appliqué en utilisant 50 mg d'extrait lyophilisé d'ORS ($2,19 \times 10^{-4}$ mole) et 0,06 ml de chlorure d'adipoyle (80 mg ; $4,38 \times 10^{-4}$ mole ; 2 éq.-resvératrol).

5 Exemple 16 : Préparation cosmétique anti-solaire

Une émulsion anti-solaire à propriétés antiviellissement cutané est réalisée en mélangeant un filtre solaire avec un ester préparé selon l'invention et
10 des excipients pour crème.

Exemple de formulation :

Néo Héliopan E 1000^R

(isopropylméthoxycinnamate et
éthylldiisopropylcinnamate)..... 3 %

15 Perlaurate d'ORS

selon l'exemple 6..... 3 %

Excipients pour crème E/H..... qs

Composition d'excipients :

- Propylène glycol dicaprylate/dicarate
20 + stéaralkonium hectorite + propylène
carbonate (Miglyol 840 gel B®)..... 20,0 %
- Bis-diglycéryl caprylate/caprate/isostéarate/
hydroxystéarate adipate (Softisan 649®)..... 5,0 %
- Isostéaryl diglycéryl succinate
25 (Imwitor) 780 K®..... 5,0 %
- Huile de paraffine..... 8,0 %
- Paraffine solide..... 3,0 %
- Sulfate de magnésium..... 2,0 %
- Eau..... qsp 100 %

Exemple 17 : Préparation de gélules pour utilisation en diététique

5 Du perlaurate d'ORS préparé selon l'exemple 11 est mélangé à du sélénium et de la vitamine E ;

- Perlaurate d'ORS : 85 mg (correspondant à 25 mg d'ORS),

- Acétate du DL- α -tocophérol 40 mg,

- Sélénium : 50 mg

10

Exemple 18 : Préparation de médicament veinotonique et vasculoprotecteur

15 Des gélules sont préparées à partir de 230 mg de perhexanoate d'ORS (correspondant à 100 mg d'ORS), préparés selon l'exemple 9, et d'excipients pour un enrobage gastro-résistant, comme l'acétophthalate de cellulose.

Exemple 19 : Préparation d'un gel buccal utilisable en radiothérapie

20

On formule la composition suivante :

- Gel de Carbopol R 934 P à 2 %.....	89,85 g
- Para hydroxybenzoate de méthyle sodé....	0,13 g
- Para hydroxybenzoate de propyle sodé....	0,02 g
25 - Labrafil R.....	5 g
- Perhexanoate d'ORS préparé selon l'exemple 9.....	5 g
(correspondant à 2,2 g d'ORS)	

REVENDICATIONS

1/ Compositions à base de dérivés du
resvératrol caractérisées en ce qu'il s'agit
5 essentiellement d'esters de resvératrol, monomères et/ou
oligomères, les monomères comportant au moins un groupe
ester de formule -O-CO-A, et les oligomères étant formés
de motifs monomères réunis par des liaisons carbone-
carbone, ou éther, et/ou de monomères réticulés par des
10 groupes -O-CO-R-CO-O-,

- A représentant un radical alkyle d'au moins
deux atomes de carbone, linéaire ou ramifié, saturé ou
insaturé, un radical aryle, excepté phényle dans le cas
d'une composition de resvératrol monomère, aralkyle ou
15 aralkylène, et

- R représentant un radical alkylène de 0 à 10
atomes de carbone, saturé ou insaturé, et/ou 1 radical
arylène ayant 1 à 3 cycles et/ou un radical
hétérocyclique, et les diastéréoisomères de ces motifs.

20 2/ Compositions selon la revendication 1,
caractérisées en ce qu'elles sont essentiellement à base
d'esters monomères et/ou oligomères comportant au moins
un groupe -O-CO-A.

3/ Compositions selon la revendication 2,
25 caractérisées en ce que A représente un radical d'acide
gras saturé ou insaturé, par exemple d'acide butyrique ;
valérique, hexanoïque, sorbique, laurique; palmitique;
stéarique, oléique, linoléique; linolénique, α

linolénique, arachidonique, éicosapentaénoïque; et docosahexaénoïque.

4/ Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles sont essentiellement à base de monomères et/ou d'oligomères réticulés par l'intermédiaire de ponts -CO-R-CO où R représente un radical alkylène de 0 à 10 atomes de carbone, saturé ou insaturé, et/ou un radical arylène comportant 1 à 3 cycles et/ou un radical hétérocyclique.

5/ Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que R est un radical d'un diacide choisi parmi l'acide malique, malonique, glutarique, phtalique, d'un chlorure de diacides, comme le dichlorure de téréphtaloyle, le dichlorure de succinyle, le dichlorure de sébacoyloyle, et le dichlorure d'adipoyloyle, d'un anhydride, ou encore d'un isocyanate comme le diisocyanate de toluène ou d'hexaméthylène.

6/ Compositions selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous forme de microcapsules.

7/ Compositions selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous forme de masse spongieuse.

8/ Procédé d'obtention de compositions à base de dérivés de resvératrol, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction de monomères et/ou d'oligomères de resvératrol avec comme agents d'acylation des composés de formule A-CO-O-Al, ou Al-O-CO-R-CO-O-Al, où

29

- A représente un radical alkyle d'au moins deux atomes de carbone, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryle, aralkyle ou aralkylène,

5 - R représente un radical alkylène de 0 à 10 atomes de carbone, saturé ou insaturé, et/ou 1 radical arylène ayant 1 à 3 cycles et/ou un radical hétérocyclique, et

10 - Al représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alcoyle en C1 à C8, ou aryle, un groupe -CO-A, ou isocyanate.

9/ Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'estérification est réalisée selon la réaction de Schotten Baumann, en milieu aqueux alcalin.

15 10/ Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que lorsqu'on utilise des diacides ou leurs dérivés, on forme une émulsion de type (E/H) par dispersion, sous agitation, d'une solution aqueuse alcaline des monomères et/ou oligomères de resvératrol
20 dans un solvant organique non miscible à l'eau, puis on ajoute l'agent de réticulation, Al-O-CO-O-Al en solution dans ledit solvant organique non miscible, ou, en variante, on forme une émulsion du type (H/E) par dispersion, sous agitation, d'une solution organique
25 contenant ledit agent de réticulation dans une solution aqueuse de monomères et/ou oligomères de resvératrol, additionné d'un agent alcalin en solution aqueuse pour ajuster le pH de la phase dispersante à 9-11,5 environ.

11/ Procédé selon l'une quelconque des

revendications 8 à 10, caractérisé en ce que les monomères et/ou oligomères de resvératrol mis en oeuvre sont tels qu'obtenus par extraction à l'aide d'eau et/ou d'un solvant organique à partir de rafles de vigne.

5 12/ Procédé d'obtention de fractions de resvératrol monomère et/ou oligomère, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes

 - d'extraction par addition, à des rafles de vigne, d'eau et/ou de solvant(s) organiques(s), en
10 soumettant le tout à un traitement tel que macération/lixiviation, ultrasons ou micro-ondes,

 - de délipidation avant ou après l'étape d'extraction à l'aide d'un solvant de type éther de pétrole, hexane ou chloroforme,

15 - extraction supplémentaire de l'extrait récupéré par un solvant organique du type acétate d'éthyle ou éther éthylique,

 - de concentration de l'extrait brut obtenu, et, si souhaité, de sa lyophilisation, ou encore de son
20 traitement par CPC en vue de son enrichissement en resvératrol monomère et/ou oligomère, suivi le cas échéant d'étapes de purification supplémentaires par CPC pour isoler le resvératrol monomère des oligomères de celui-ci.

25 13/ Application des esters selon l'une des revendications 1 à 7, renfermant le cas échéant un ou plusieurs principes actifs, dans le domaine thérapeutique, cosmétique ou en diététique.

FIGURE 1

1/5

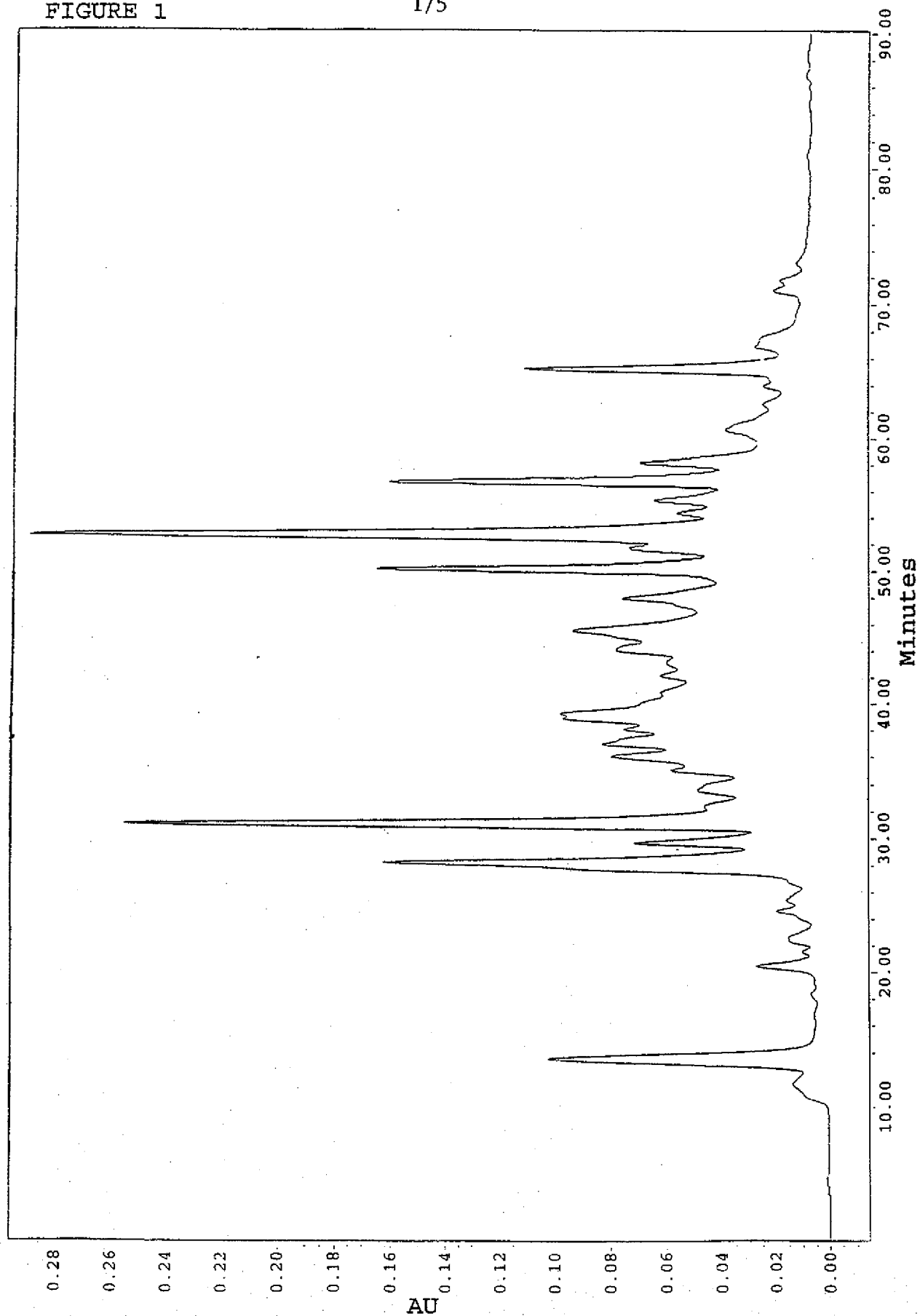
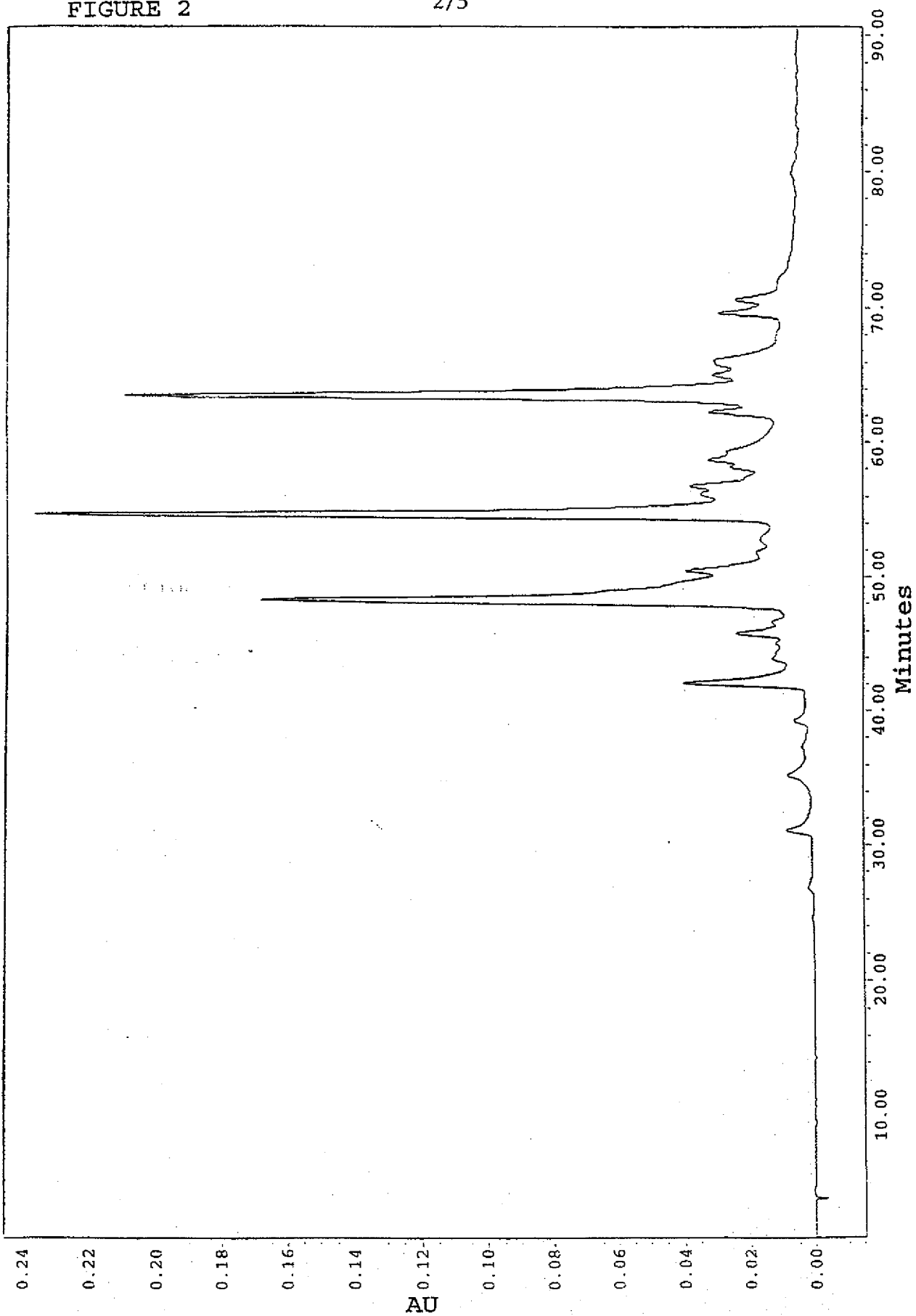


FIGURE 2

2/5



3/5

FIGURE 3

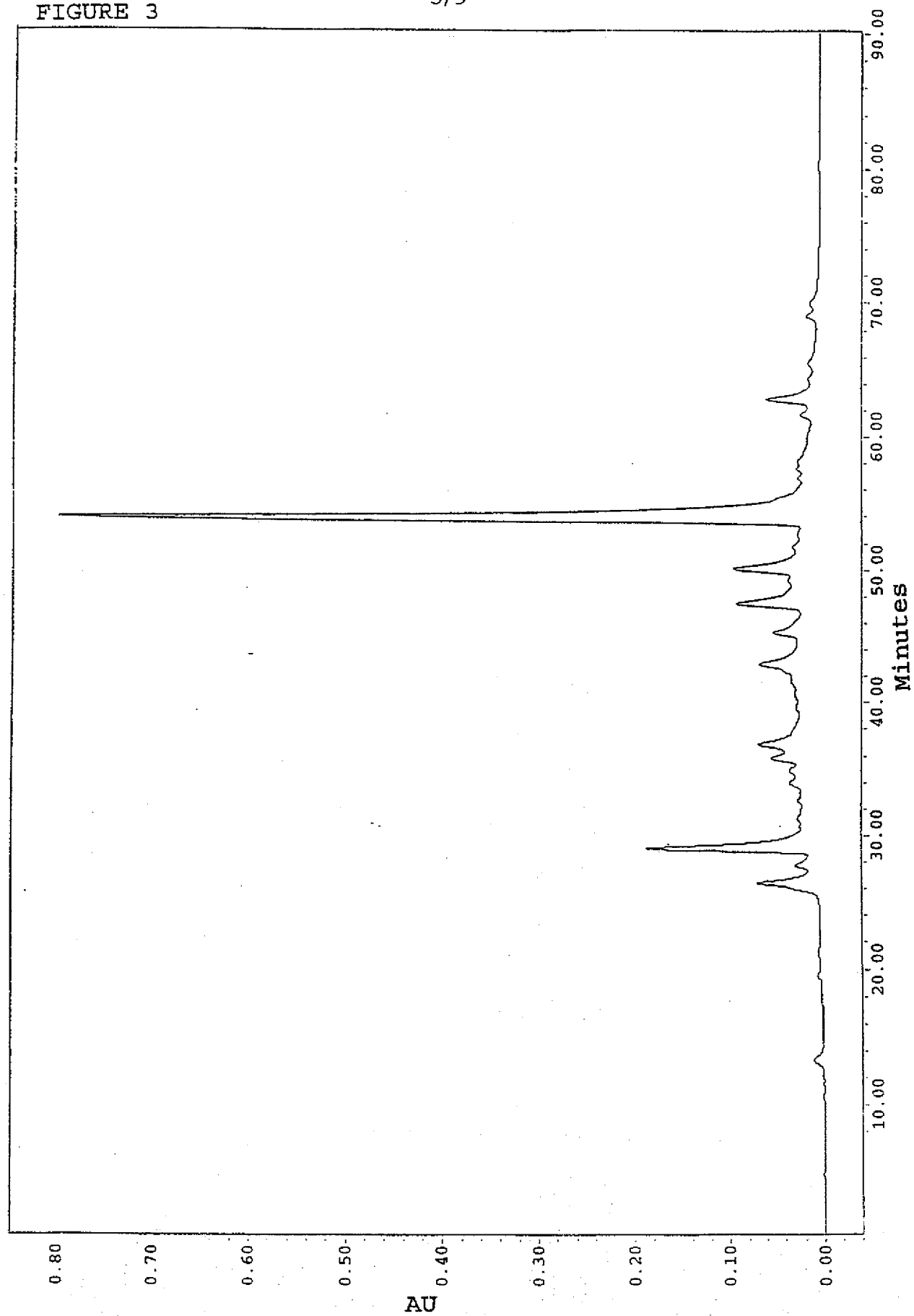
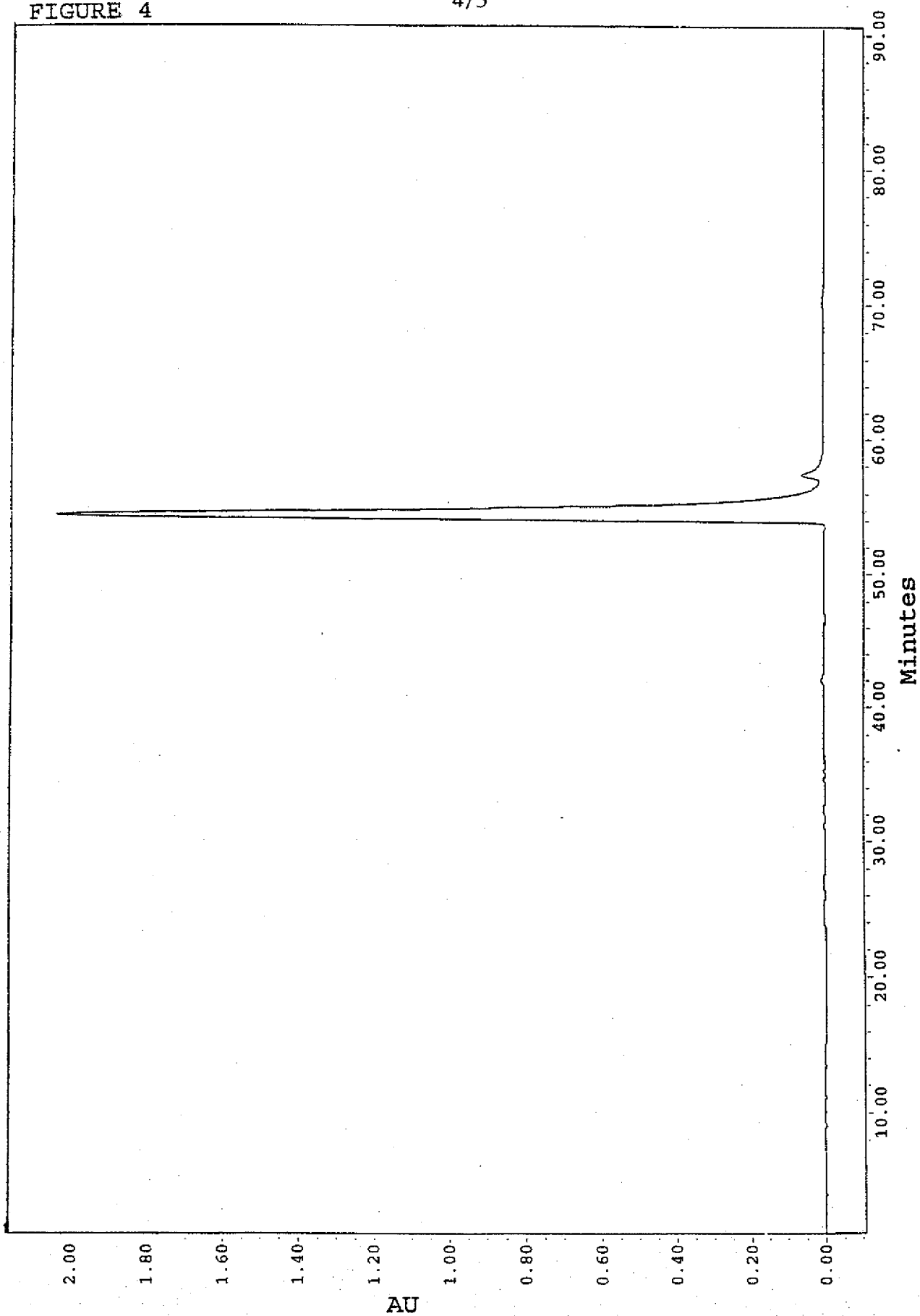


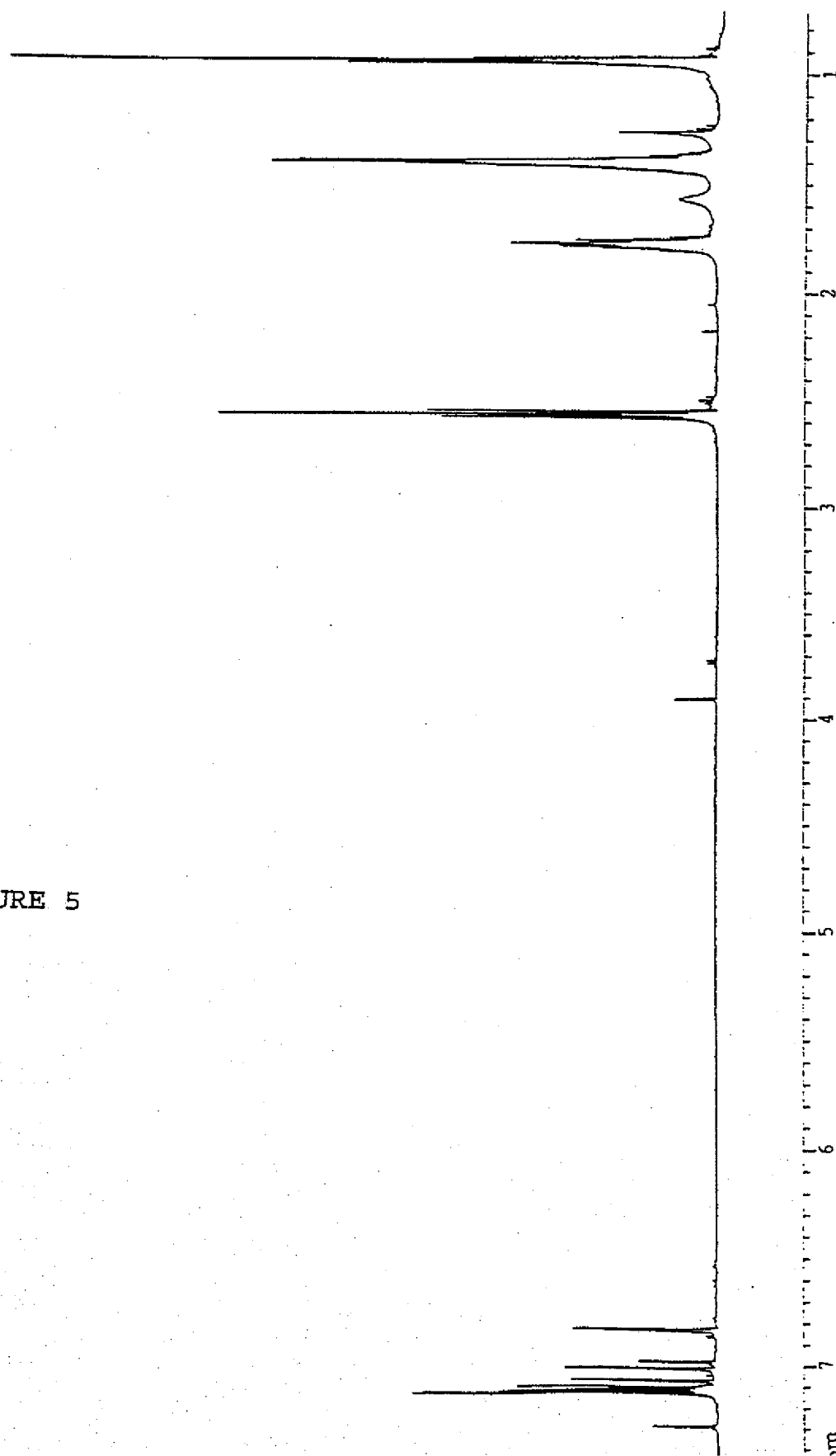
FIGURE 4

4/5



5/5

FIGURE 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C69/017 C07C67/14 C07C67/08 A61K7/48 A61K31/215

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 60, no. 4, 17 February 1964 Columbus, Ohio, US; abstract no. 4240c, SUSUMU NONOMURA ET AL: "Chemical constituents of polygonaceous plants. I. Components of Polygonum cuspidatum" column 4240; XP002058089 see abstract & SUSUMU NONOMURA ET AL.: YAKUGAKU ZASSHI, vol. 83, 1963, pages 988-990, JAPAN -----	1,2,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 1998

Date of mailing of the international search report

17/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kinzinger, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der e internationale No

PCT/FR 98/01548

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07C69/017 C07C67/14 C07C67/08 A61K7/48 A61K31/215

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 60, no. 4, 17 février 1964 Columbus, Ohio, US; abstract no. 4240c, SUSUMU NONOMURA ET AL: "Chemical constituents of polygonaceous plants. I. Components of Polygonum cuspidatum" colonne 4240; XP002058089 voir abrégé & SUSUMU NONOMURA TE AL.: YAKUGAKU ZASSHI, vol. 83, 1963, pages 988-990, JAPAN	1,2,8

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 novembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/11/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kinzinger, J

COMPOSITIONS BASED ON RESVERATROL**Publication number:** WO9903816**Publication date:** 1999-01-28**Inventor:** VERCAUTEREN JOSEPH (FR); CASTAGNINO
CHANTAL (FR); DELAUNAY JEAN-CLAUDE (FR)**Applicant:** CAUDALIE (FR); VERCAUTEREN JOSEPH (FR);
CASTAGNINO CHANTAL (FR); DELAUNAY JEAN
CLAUDE (FR)**Classification:****- international:** **A61K8/37; A61Q17/04; A61Q19/00; C07C69/017;
A61K8/30; A61Q17/04; A61Q19/00; C07C69/00;** (IPC1-
7): C07C69/017; A61K7/48; A61K31/215; C07C67/08;
C07C67/14**- European:** A61K8/37C; A61Q17/04; A61Q19/00; C07C69/017**Application number:** WO1998FR01548 19980715**Priority number(s):** FR19970008964 19970715**Also published as:**EP0998445 (A1)
US6572882 (B1)
FR2766176 (A1)
EP0998445 (A0)
EP0998445 (B1)[more >>](#)**Cited documents:**

XP002058089

[Report a data error here](#)**Abstract of WO9903816**

The invention concerns compositions which are essentially resveratrol esters, in the form of monomers and/or oligomers. They are useful as active principle in therapy, cosmetics or dietetics.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide